

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

В.Е. Потапова, И.М. Лысенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии. Высокая частота анемий у недоношенных новорожденных придает значимость этому вопросу. В статье представлены данные о современном взгляде на проблему коррекции анемии у недоношенных детей.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенный ребенок, анемия, эритропоэтин, переливание крови, гемоглобин, препараты эритроцитов.

MODERN IDEA OF THE PREVENIION AND TREATMENT OF ANEMIA IN PRETERM CHILDREN

V.E. Potapova, I.M. Lysenko

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

One of the urgent problems of nursing premature babies is the prevention and treatment of anemia. The high frequency of anemia in premature infants gives importance to this issue. The article presents the data on the modern view of the problem correction of anemia in premature infants.

Key words: newborn, premature infant, anemia, erythropoietin, blood transfusion, hemoglo-bin, red blood cell preparations.

Проблема недоношенности является одной из ключевых в неонатологии и педиатрии в целом. Доля недоношенных детей составляет 6–12% от числа всех новорожденных. Из них на детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) приходится 1–1,8%, а на детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 0,4–0,5% [1, 2]. Недоношенные дети составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. Анемии недоношенных детей характеризуются неоднородностью этиопатогенетических механизмов. У новорожденных первой-второй недели жизни ее диагностируют при уровне гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количестве эритроцитов меньше $5,0 \times 10^{12}/л$ и гематокрите менее 45% [1]. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери. На 3–4 неделе жизни нижней границей нормы принято считать уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4,0 \times 10^{12}/л$ [1, 2].

Существует много причин развития анемии у новорожденных. Общность механизмов развития ее при разной этиологии позволяет выделить несколько групп анемий:

1. связанных с острой или хронической кровопотерей (постгеморрагические),
2. обусловленных повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические),
3. развившихся вследствие недостаточности эритропоэза (дефицитные, гипо- и апластические, ранняя анемия недоношенных).

Данная классификация необходима для выделения ведущего патогенетического механизма развития анемии, однако необходимо учитывать, что во многих

случаях отмечается сочетание нескольких причин анемизации. Подробные патогенетические классификации приведены в руководствах для врачей, монографиях, публикациях [3, 4, 5].

Рассматривая анемии у новорожденных детей, целесообразно выделить причины их развития в зависимости от времени действия патологических факторов. Это группа антенатальных, интранатальных и постнатальных причин.

Профилактика и лечение анемий у недоношенных детей являются проблемой для неонатологов. В литературе не описаны четкие унифицированные критерии для определения целесообразности лечебных мероприятий и их объема. Вероятно, это связано с недостаточной изученностью патогенетических механизмов анемического процесса у недоношенных детей.

Так, по данным ряда исследований, в плане профилактики анемии у новорожденных можно использовать отсроченное пережатие пуповины. При его длительности от 30 секунд до, максимум 2–3 минуты после рождения снижается частота возникновения анемии как у недоношенных, так и доношенных новорожденных [6]. Также было показано, что пережатие пуповины через 120 секунд после рождения у недоношенных детей снижает в последующем частоту переливаний эритроцитарной массы, при отсутствии увеличения частоты полицитемии, гипербилирубинемии. Более того, это даже приводит к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний [6, 7]. Альтернативой позднему пережатию пуповины может стать «сцеживание» пуповины. Этот метод быстрее, чем отсроченное пережатие пуповины позволяет увеличить объем циркулирующей крови

недоношенного новорожденного и может быть предпочтительным в случае тяжелого состояния ребенка при рождении. По данным некоторых исследователей, при этом не происходит развитие гемодинамических нарушений, не увеличивается частота ВЖК, но уменьшается частота трансфузий эритроцитарной массы, и улучшаются отдаленные результаты [8]. Однако, данные исследования проведены на небольшом количестве пациентов. Большие проспективные мультицентровые исследования, которые проводятся в настоящее время, по сравнительной оценке позднего пережатия пуповины и «сцеживания» пуповины пока не завершились.

Среди профилактических мер по снижению риска развития анемии большое значение имеет снижение уровня флеботомических потерь за счет минимизации объемов крови для проведения анализов, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, а также уменьшение продолжительности парентерального питания и улучшение весовой динамики [6].

К профилактическим мерам также относят введение препаратов эритропоэтина (ЭПО), в результате чего уменьшается тяжесть анемии, а следовательно, и частота переливаний эритроцитарной взвеси [7, 8, 9]. В Кохрейновском обзоре 2017 года на основании мета-анализа, в который вошло 28 контролируемых исследований из 21 страны, было показано, что введение эритропоэтина с 8 дня жизни и старше приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий не меняется. Также было отмечено, что нет преимуществ при раннем назначении ЭПО по сравнению с поздним. Более того, есть обеспокоенность в связи с тем, что при раннем использовании ЭПО (в первые 6 дней жизни) отмечается более высокий риск ретинопатии недоношенных [10]. Таким образом, рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) для профилактики и лечения ранней анемии новорожденных назначается с 8-х суток жизни в дозе 250 ЕД/кг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю в течение 4-6 недель [11]. Использование высоких доз рЭПО не показало большую эффективность [12, 10]. При анемии недоношенных рЭПО применяется в сочетании с пероральным или внутривенным введением препаратов железа в дозе 6 мг/кг массы тела в день, а также витамина Е в дозе от 15 до 25 ЕД/сутки перорально.

Переливание препаратов эритроцитов является одним из наиболее частых медицинских вмешательств в периоде новорожденности. Основная цель переливания – это поддержание адекватной доставки кислорода тканям. Это эффективный и быстрый способ повысить оксигенацию тканей новорожденным с кровопотерей [13,14].

Переливание препаратов эритроцитов уменьшает компенсаторное увеличение сердечного выброса при физиологически значимой анемии [15, 16]. Однако трансфузия донорских эритроцитов приводит и к ряду осложнений, с ней связаны определенные риски. Существуют рандомизированные исследования, которые говорят о повышенном риске смерти при переливаниях препаратов эритроцитов [17]. Кроме того, частые переливания приводят к перегрузке железом тканей,

а железо, как известно, является сильным окислителем [17, 18, 19]. С данными процессами под влиянием железа связывают повышенный риск развития ретинопатии недоношенных, БЛД и некротизирующего энтероколита [10, 11]. Кроме того, с переливаниями препаратов эритроцитов ассоциируются риски инфицирования [12, 13]. Несмотря на редукцию лейкоцитов из препаратов эритроцитов инфицирование при переливаниях цитомегаловирусом отмечается в 1–3% случаев [14, 15, 20]. Говоря о риске инфицирования ЦМВ при переливании препаратов эритроцитов также необходимо отметить, что вирус часто присутствует у бессимптомных взрослых, а около 70% населения составляют серопозитивные люди [16]. Недоношенным детям желательно переливать серонегативные препараты эритроцитов, но это усложняет процесс заготовки крови и ограничивает число доноров. Другой альтернативой, учитывая, что вирусы находятся, как полагают, в нейтрофилах, является уменьшение числа лейкоцитов в препаратах эритроцитов, либо использование методов хранения, при которых уменьшается выживание вируса, например, замораживание в глицероле. Облучение крови прежде всего воздействует на лимфоциты и поэтому не является доказанным способом предотвращения инфицирования ЦМВ.

Кроме того, переливание препаратов эритроцитов оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз, также с ним связывают острые повреждения легких, объемные перегрузки кровообращения, токсические эффекты антикоагулянтов и консервантов, ВЖК [16, 17, 18].

При трансфузии препаратов эритроцитов может развиться реакция трансплантат против хозяина, но риск развития подобной реакции у детей с низкой и экстремально низкой массой тела до конца не изучен [19].

Вопрос о показаниях к переливанию препаратов эритроцитов в периоде новорожденности является одним из самых сложных. Было проведено многоцентровое исследование (в Соединенных Штатах Америки, Германии, Японии, Великобритании, Испании, Италии, Канаде, Бельгии, Нидерландах), касающееся критериев переливания препаратов эритроцитов новорожденным. Главным его выводом было наличие большого разброса в уровнях гемоглобина как критерия для переливания. Наибольший разброс в величинах гемоглобина был в первую неделю жизни у недоношенных, не требовавших вентиляции легких [10]. В настоящее время нет клинического маркера, который мог бы определить, когда необходимо осуществить переливание препаратов эритроцитов. В целях оптимизации оксигенации детям с низкой и экстремально низкой массой тела, тяжелобольным новорожденным стараются поддерживать гемоглобин, гематокрит на заданном уровне. Однако уровень гематокрита сам по себе является плохим показателем оксигенации тканей. Исследования по оценке уровня лактата в капиллярной крови как критерия трансфузии были также неубедительными, так как его изменения больше отражают перфузию тканей, а не уровень гемоглобина [7, 8, 12]. Эхокардиографические исследования, демонстрирующие изменения сердеч-

ного выброса, также являются недостаточными для уточнения потребности в переливании препаратов эритроцитов [15].

Было проведено исследование Wardle S.P., 2002, в котором с помощью инфракрасной спектроскопии пытались косвенно оценить периферическую оксигенацию тканей у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г для решения вопроса о необходимости трансфузии препаратов эритроцитов. При сравнении с группой новорожденных, в которой решение о потребности в трансфузии препаратов эритроцитов основывалось на стандартных рекомендациях, существенные отличия не обнаружены [14]. Изучалась региональная церебральная оксиметрия как возможный способ определения показаний для переливания препаратов эритроцитов. В исследовании van Hoften, 2010 у недоношенных новорожденных отмечено улучшение церебрального кислородного насыщения, когда уровень гемоглобина превышает 96 г/л. Это означает, что если рекомендуется переливание препаратов эритроцитов при более низких уровнях гемоглобина, то может нарушаться адекватная церебральная оксигенация. Тем не менее, влияние этого падения церебрального кислородного насыщения на долгосрочный неврологический исход неизвестно [15].

В ходе изучения рекомендаций по переливанию препаратов эритроцитов при анемиях у новорожденных в разных странах на протяжении последних лет [10, 13, 16] выявлена общая, устойчивая тенденция к использованию более низких пороговых значений гемоглобина для решения вопроса о переливании. Это связано с рядом ретроспективных исследований, в которых показано, что это не приводит к повышению смертности, частоты тяжелых заболеваний, длительности нахождения в стационаре, при этом уменьшается частота переливаний препаратов эритроцитов [2, 6, 9]. При исследовании отдаленного неврологического развития не обнаружили наличие существенных отличий у детей в зависимости от того, более низкие или более высокие пороговые уровни гемоглобина использовали при показаниях к переливанию препаратов эритроцитов в периоде новорожденности [16]. Таким образом, в настоящее время невозможно дать четкие научно обоснованные критерии для переливания препаратов эритроцитов новорожденным, однако создание местных протоколов для переливания, уменьшение пороговых значений гемоглобина при решении вопроса о трансфузии препаратов эритроцитов и следование им врачами приводит к снижению частоты и объема трансфузий. Исследование Kavita Kasat, 2011 [12], проведенное в отделении интенсивной терапии Медицинского центра Нью-Йоркского университета, показало, что принятие решения на основании стандарта (в данном случае рекомендации Roseff S.D., Luban N.L.C., Manno C.S., 2002 в модификации) приводит к 2-х кратному сокращению трансфузии препаратов эритроцитов без ухудшения исхода для недоношенных новорожденных менее 1500 г в сравнении с решением вопроса о показании к трансфузии, основанном на симптомах анемии. В исследовании, проведенном в Южной Африке в 2010 году, был принят

протокол для решения вопроса о переливании препаратов эритроцитов новорожденным. Затем был проанализирован результат 6-и месяцев работы по данному протоколу с аналогичным периодом 2008 года, когда решение о переливании принимал каждый неонатолог по своему усмотрению. В результате, было отмечено снижение частоты переливаний на 60% при отсутствии разницы в смертности и частоте осложнений. Отмечен также значительный экономический эффект [17].

Стандарты по переливаниям полезны еще и потому, что позволяют в последующем оценивать целесообразность отдельных положений и корректировать их в дальнейшем.

Таким образом, при изучении протоколов разных стран по переливанию препаратов эритроцитов новорожденным, можно определить основные значимые критерии.

При острых кровотечениях:

1. Восстановление внутрисосудистого объема кристаллоидными и/или коллоидными растворами является первым приоритетом. Предпочтение следует отдавать кристаллоидным растворам для экстренной коррекции объема циркулирующей крови или препаратам эритроцитов 0 (1) группа, Rh – отрицательным [11].
2. Если кровопотеря более 20% объема циркулирующей крови, несмотря на введение кристаллоидов необходима трансфузия препаратов эритроцитов.
3. Если кровопотеря более 10% объема циркулирующей крови при наличии симптомов гемической гипоксии тканей и ацидоза показано переливание препаратов эритроцитов.
4. При очень тяжелой анемии вследствие острого кровотечения, сразу после рождения возможно использование O(1) - резус отрицательных препаратов эритроцитов [18].

При хронической анемии:

1. Для младенцев на ИВЛ, при (FiO₂) >0,4 и среднем давлении в дыхательных путях (MAP) >8 см водного столба (режим ИВЛ обычный), или MAP >14 см водного столба на осцилляторной вентиляции легких, переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите ≤30% (гемоглобин ≤10 г/дл).
2. Для младенцев, требующих минимальной искусственной вентиляции легких, с (FiO₂) ≤0,4 и давлением в дыхательных путях (MAP) ≤8 см водного столба (режим ИВЛ обычный) или на осцилляторной вентиляции при MAP ≤14 см водного столба переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите ≤25% (гемоглобине ≤8 г/дл).
3. Для детей, нуждающихся в дополнительном кислороде, но не на искусственной вентиляции легких – при гематокрите ≤25% (гемоглобине ≤8 г/дл).
4. Переливание препаратов эритроцитов производят при наличии в клинике одного из следующих симптомов или лабораторных изменений:
 - тахикардия (ЧСС ≥180 ударов в минуту) ≥2 часов,
 - тахипноэ (частота дыхания ≥60 вдохов в минуту) в течение ≥2 часов, удвоение потребности в кислороде за предыдущие 8 часов,
 - метаболический ацидоз, pH=7,20

- уровень лактата в сыворотке крови $\geq 2,5$ мэкв/л,
- увеличение веса < 10 г/кг в день в течение предыдущих дней при достаточном каллораже ≥ 120 ккал/кг в день, или,
- если ребенок готовится к операции, которая будет проведена в течение 72 часов.

5. При отсутствии симптомов анемии у младенцев, переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите меньше 18% (гемоглобин ≤ 6 г/дл), при этом количество ретикулоцитов < 100000 /мкл ($< 2\%$).

6. При тяжелых поражениях легких, сердца, бронхолегочной дисплазии необходимо поддерживать гематокрит более 40% [10, 14].

На Европейском консенсусе по лечению детей с респираторным дистресс-синдромом в 2013 году при принятии решения о переливании эритроцитарной массы рекомендовалось придерживаться следующих величин уровня гемоглобина для детей на респираторной поддержке: 120 г/л на первой неделе жизни, 110 г/л на второй неделе жизни и 90 г/л у детей старше 2 недель [10]. В Clinical Translational Sciences Center проанализировали результаты работы в соответствии с данным протоколом на протяжении 30 месяцев. Оказалось, что частота трансфузий уменьшилась в сравнении с предыдущими годами, когда проводился более либеральный подход к трансфузии препаратов эритроцитов. При оценке состояния детей, исходов лечения преимуществ от переливания препаратов эритроцитов при более высоких показателях уровня гемоглобина и гематокрита, чем использованные в данном протоколе, не выявлено [3, 10].

Существуют также требования для препаратов эритроцитов, которые могут применяться у недоношенных детей.

Так, согласно рекомендациям по трансфузии компонентов крови Британского комитета по стандартам в области гематологии 2012 года [4, 5]:

- все компоненты крови вводятся с использованием фильтра 170 – 200 микрон;
- препараты эритроцитов должны быть перелиты не позднее, чем через час после извлечения из холодильника, где хранились при температуре ($\pm 2^\circ\text{C}$);
- эритроциты находятся в консервирующем растворе (SAG-M - солевой раствор, содержащий аденин, глюкозу и маннит), гематокрит 0,5 – 0,6;
- срок от момента заготовки препарата эритроцитов < 5 дней.

Стандартная доза 10–20 мл/кг, либо рассчитанная по формуле:

Объем (мл) = желаемое увеличение гемоглобина (г/дл) \times вес (кг) $\times 3$,
при скорости введения 5 мл/кг/час.

Для того, чтобы уменьшить количество доноров, эритроцитарную массу от одного донора можно разделить на несколько так называемых «Педи-пакетов» (обычно «Педи-пакет» содержит по 50 мл).

В Российской Федерации используется следующий протокол по переливанию препаратов эритроцитов:

- медицинским показанием к трансфузии (переливанию) донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений;
- для детей до 1 года в критическом состоянии трансфузия донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов проводится при уровне гемоглобина менее 85 г/л;
- для детей старшего возраста – при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

При трансфузии донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов новорожденным:

- а) переливаются эритроцитосодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитарная взвесь, эритроцитарная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
- б) трансфузия новорожденным проводится под контролем объема перелитых компонентов донорской крови и объема взятой на исследования крови;
- в) объем трансфузии определяется из расчета 10–15 мл на 1 кг массы тела;
- г) для трансфузии используют эритроцитосодержащие компоненты со сроком хранения не более 10 дней с момента заготовки;
- д) скорость трансфузии донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов составляет 5 мл на 1 кг массы тела в час под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек;
- е) компоненты донорской крови предварительно согревают до температуры $36\text{--}37^\circ\text{C}$;
- ж) при подборе компонентов донорской крови для трансфузии учитывается, что мать является нежелательным донором свежзамороженной плазмы для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитосодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту.

В Республике Беларусь протокол по переливанию компонентов крови новорожденным детям схож с применяемым в РФ и регламентируется постановлением Министерства здравоохранения и протоколами.

Таким образом, в результате изучения литературных данных об анемиях у недоношенных детей, можно сделать следующие выводы:

1. Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии.
2. На сегодняшний день нет единого унифицированного подхода к вопросу профилактики и лечения анемий у недоношенных детей, что, вероятно, связано с недостаточной изученностью патогенетических аспектов данной патологии.
3. Применяемые на современном этапе методы профилактики и лечения анемий у недоношенных детей

не являются универсальными, имеют значительное количество побочных эффектов и не гарантируют абсолютный положительный результат. Это дает возможность разрабатывать новые, научнообоснованные методы коррекции анемий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // М. – 2002. – 290 с.
2. Дегтярев, Д.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей / Д.Н. Дегтярев, Н.А. Курмашева, Н.Н. Володин // Лекции кафедры неонатологии – ФУВ РГМУ, 1994. – 143 с.
3. Папаян, А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // – СПб: Питер, 2001. – 38 с.
4. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 394 – 415.
5. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15 – 17.
6. Жетишев, Р.А. Анемии новорожденных: автореф. Дисс. канд. мед. наук. – С-Пб. – 2002. – 18 с.
7. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – т. 44, № 3. – С.12 – 16.
8. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2008. – 720 с.
9. Widness, J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J. A. Widness // Neo Reviews. – 2000; 1 – P.61.
10. Дорофеева, А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара. / А.Б. Дорофеева, Е.В. Глупанова, Е.Г. Гетия, А.И. Чубарова. // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 19–22 октября 2010г. – С.185 – 187.
11. Николаева, Е.А. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями. / Е.А. Николаева, С.В. Семьякина, С.Ц. Васильев. // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – Т. 2. «Клиническая генетика». под ред. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. – М.: Медпрактика - М. – 2002. – С. 32 – 44.
12. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27, 2008. – Ft. Lauderdale, Florida
13. Stockman, J.A. Physiological anemia of infancy and the anemia of prematurity / J.A. Stockman // Clinical Hematology. – 1978. – Vol. 7. – № 1. – P. 3-18.
14. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15 – 17.
15. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / Р. Олс, М. Едер. // пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Логосфера, 2013. 408 с.
16. Самсыгина, Г.А. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева, Н.В. Непокучицкая, Н.Б. Гайворонская // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 25 – 30.
17. Румянцев, А.Г. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко // М.: МАКС Пресс. – 2002. – 644 с.
18. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin, P. Wacker, G. Lacourt // J. Pediatr. – 1990. – № 116. – P. 779 – 786.
19. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 299 с.
20. Батман, Ю.А. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных / Ю.А. Батман, О.И. Головкин, Е.А. Стрюковская, У.А. Егорова // Медико-социальные проблемы семьи. – Донецк. – 2011. – №1(16). – С. 3 – 4.